

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-097990

(43)Date of publication of application : 10.04.2001

(51)Int.Cl. C07H 15/18

(21)Application number : 11-271975

(71)Applicant : TAKAHASHI TAKASHI

(22)Date of filing : 27.09.1999

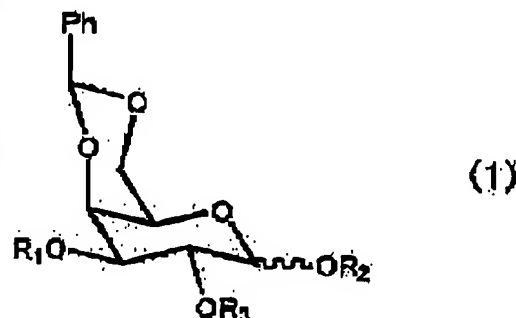
(72)Inventor : TAKAHASHI TAKASHI
TSUKAMOTO YUICHI

(54) SUGAR CHAIN INTERMEDIATE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a sugar chain intermediate useful as an intermediate for synthesizing a sugar chain such as an oligosaccharide.

SOLUTION: The sugar chain intermediate is represented by formula (1) (R1 is a monochloroacetyl group or the like; R2 is a sugar chain residue; and R3 is H or a protecting group of hydroxy group). A protecting group of hydroxy group at 3-position and protecting groups of hydroxy groups at 4- and 6-positions can selectively be eliminated depending on the next intended reaction.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-97990
(P2001-97990A)

(43) 公開日 平成13年4月10日 (2001.4.10)

(51) Int.Cl.⁷

C 0 7 H 15/18

識別記号

F I

C 0 7 H 15/18

チーエコート[®] (参考)

4 C 0 5 7

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平11-271975

(22) 出願日 平成11年9月27日 (1999.9.27)

(71) 出願人 588021557

高橋 孝志

神奈川県横浜市緑区白山1-8-2-128

(72) 発明者 高橋 孝志

横浜市緑区白山1-8-2-128

(72) 発明者 塚本 裕一

東京都北区中里3-9-2

(74) 代理人 100085486

弁理士 廣瀬 孝美

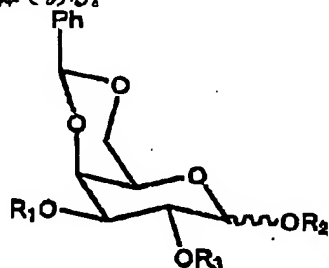
Fターム (参考) 4C057 BB02 BB03 BB04 DD03 JJ20
JJ23

(54) 【発明の名称】 糖鎖中間体

(57) 【要約】

【課題】 オリゴ糖などの糖鎖合成の中間体として有用な糖鎖中間体を提供する。

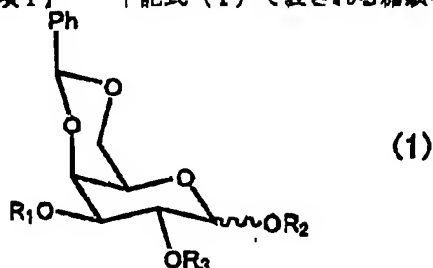
【解決手段】 本発明は、下記の式 (1) で表される糖鎖中間体である。



(式中、R₁ はモノクロロアセチル基など、R₂ は糖鎖残基、R₃ は水素原子又は水酸基の保護基を示す)

本発明によれば、意図する次ぎの反応に合わせて、3位の水酸基の保護基と、4位及び6位の水酸基の保護基を選択的に脱離させることができる。

【請求項1】 下記式（1）で表される糖鎖中間体。



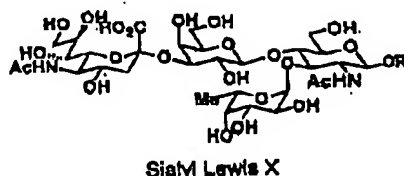
【発明の詳細な説明】

[0001]

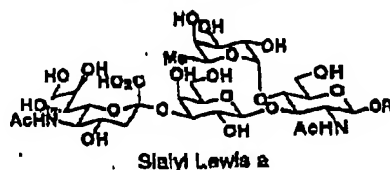
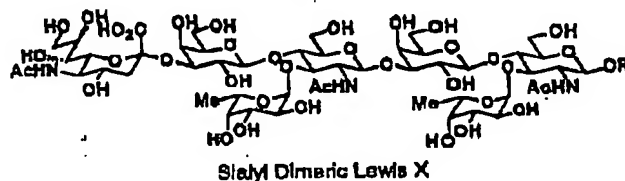
【発明の属する技術分野】本発明は糖鎖中間体に関する。より詳細には、薬理活性を有する又はその作用機序の解明に用いられるオリゴ糖などの糖誘導体を調製する際に有用な糖鎖中間体に関する。

{0002}

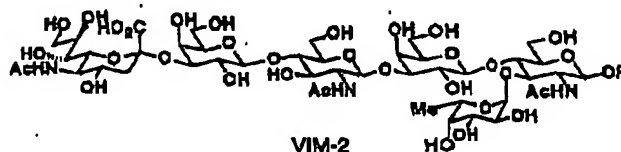
【従来の技術】従来、糖質類は生体の構成単位やエネルギー源として重要な役割を果たしている。糖質類は生体内で代謝され、エネルギーを供給する。また、糖質類は細胞の構造成分としても機能している。従来、糖質類は生体の構成単位やエネルギー源として重要な役割を果たしている。



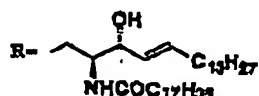
Siam Lewis X

**Stacy Lewis &**

Stahl Dimeric Lewis X



VIM-2



【0004】

【発明が解決しようとする課題】 上述したような生理活性を有する糖鎖類は、医薬や、それらの薬理作用の機序を研究する試薬としての利用が期待されている。しか

ぎ一源として重要な位置を占めてきたが、近年の分離分析技術の急速な進歩により、高度な生物学的現象に関与していることが明らかになってきた。例えば、生物の細胞が複雑で多様な糖鎖を持つ細胞表面膜で覆われていることはよく知られており、このような糖鎖の機能は、従来、その担体である蛋白質や脂質に糖鎖の有する物理化学的性質を付与することにあると考えられてきた。しかし、最近の研究により、細胞表層の糖鎖は上記の機能に加えて、その多様な構造により自己の存在を顯示し、ホルモン、ウイルス、細菌毒素、その他のレセプターと特異的に結合して相互認識するのをはじめ、細胞間での情報伝達や、細胞の発生、分化、成長、増殖、免疫、癌化などの機能を発現していることが明らかとなってきた（「糖鎖ハイブリッド」、箱田祐二ら編、1995年共立出版発行）。このような生理活性を有する糖質として、例えば、シアリルルイスX (Sialyl Lewis X)、シアリルダイメリックルイスX (Sialyl Dimeric Lewis X)などで代表されるシアロ糖（シアル酸を含む糖鎖、下記式参照）、ガングリオシドなどが知られている（「糖鎖学概論」、池北雅彦ら著、1997年丸善発行）。

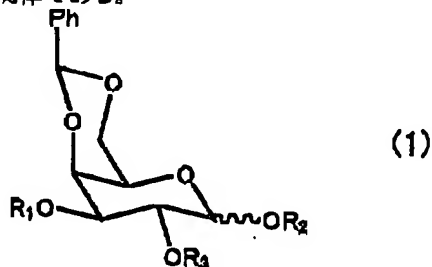
[0 0 0 3]

し、生理活性糖鎖類の生体内における存在量は極微量であり、生体試料からこれらの生理活性糖鎖類を分離・精製し、大量に取得することは困難であり、研究開発が遅延する一因となっている。そこで、有機合成的手段によ

り、係る生理活性糖鎖類を大量に且つ容易に供給することが現在の課題の一つとなっている。このような問題点から、近年新たなグルコシド結合の生成反応の開発を中心とした糖鎖類の合成反応に関する研究報告が多くなされているが、いまだ多くの課題点を残している。特に、有機合成的手段による糖鎖の合成は、保護・脱保護・グリコシル化の3つの要素からなっており、グリコシル化の回数はグリコシド結合の数だけ行わなければならないので、保護・脱保護という作業を少なくすることにより全体のステップ数を減少させることができる。従って、有機合成的手段による糖鎖の合成において、保護基の選択が極めて重要となる。本発明者らは、係る観点から研究を進めたところ、特定の保護基を有する糖類が糖鎖合成の中間体として極めて有用であることを見出して本発明を完成した。即ち、本発明は、糖鎖合成に有用な中間体を提供することを目的とする。

【0005】

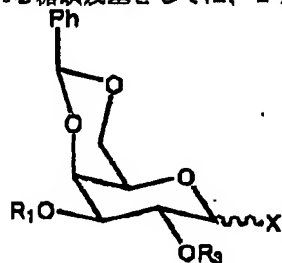
【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するためになされた本発明の要旨は、下記式(1)で表される糖鎖中間体である。



(式中、R₁ はモノクロロアセチル基、ジクロロアセチル基又はトリクロロアセチル基、R₂ は糖鎖残基、R₃ は水素原子又は水酸基の保護基を示す)

【0006】

【発明の実施の形態】上記式(1)で表される糖鎖中間体において、R₂ で示される糖鎖残基としては、ピラノ



(2)

(式中、R₁、R₂ 及びR₃ 前記と同じ、Xは活性化基、Yは水素原子又はトリアルキル置換シリル基である)

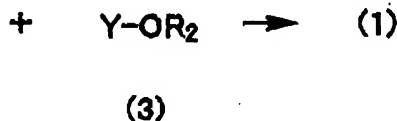
上記反応式に示されるように、式(1)で表される化合物は、式(2)で表される化合物と式(3)で表される化合物を反応させることにより得ることができる。

ース骨格若しくはフラノース骨格を有する単糖類又はオリゴ糖であってよい。オリゴ糖は直鎖状、分岐鎖状の何れであってもよく、その糖の数も特に限定されないが、2~15の単糖からなるオリゴ糖、より好ましくは2~10の単糖からなるオリゴ糖が例示できる。上記の糖鎖残基を構成する糖としては、グルコース、ガラクトース等の単糖類、グルコサミン、ガラクトサミン等のアミノ基を有する単糖類、これらの糖2個以上からなるオリゴ糖(例えば、マルトース、ラクトース、セロビオース等の2糖類など)、その他の澱粉、デキストリン又はセルロースなどの加水分解物から調製される他のオリゴ糖類を例示することができる。従って、これらのアノメリック位の配置はα又はβの何れであってもよく、またオリゴ糖の糖単位間の結合様式は1→3、1→4、1→6、またまれに1→2であってもよく、複数の結合様式を含んでいてもよい。

【0007】また、上記の単糖類及びオリゴ糖において、糖鎖上の水酸基、アミノ基及びヒドロキシメチル基は保護されていてもよく、係る保護基としては慣用の保護基を用いることができ、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、置換ベンゾイル基、ベンジル基、置換ベンジル基、ビパロイル基、アリールオキシカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、置換メチレンジオキシ基などが例示できる。

【0008】R₃ で示される水酸基の保護基としては、慣用の水酸基の保護基を用いることができ、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、置換ベンゾイル基、ビパロイル基、ベンジル基、置換ベンジル基、アリールオキシカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基などが例示できる。

【0009】本発明に係る式(1)で表される化合物は種々の方法で調製することができ、その調製法は特に限定されないが、例えば、下記で示される方法で調製することができる。



(3)

【0010】式(2)で表される化合物において、Xで示される活性化基としては、例えば、臭素、フッ素等のハロゲン原子、メチルチオ、エチルチオ等のアルキルチオ基、フェニルチオ等のアリールチオ基、トリクロロアセトイミデイト基が例示される。また、式(3)で表される化合物において、Yで示されるトリアルキル置換シ

リル基としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基等が例示できる。上記の反応式で示される反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、例えばニトロメタン、トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル及びそれらの混合溶媒を用いて、 -40°C ～ 0°C 程度で、10分間～24時間程度反応させることにより行うことができる。

【0011】なお、反応に際して、上記の活性化基Xを活性化する試薬を用いるのが好ましく、係る試薬としては、活性化基Xの種類に応じて、トリフルオロメタンスルホン酸銀、ジメチル（メチルチオ）スルホニウムトリフレート、トリフルオロメタンスルホン酸-N-ヨードコハク酸イミド、トリフルオロホウ素エーテル錯体、トリフルオロホウ素エーテル錯体-N-ヨードコハク酸イミド、二塩化ジルコニウムトリフルオロメタンスルホン酸銀、二塩化ハフニウムトリフルオロメタンスルホン酸銀、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどが例示できる（特開平6-122693号公報など参照）。反応終了後、得られた粗生成物を、常法に準じて、再結晶、再沈澱、クロマトグラフィによる精製などの慣用の精製法で精製することにより、目的物である式（1）の化合物を得ることができる。

【0012】なお、反応に際して、 R_2 がオリゴ糖残基の場合、式（3）で表される化合物として予め調製されたオリゴ糖を使用することもできるが、同一の反応容器内で調製されたオリゴ糖であってもよい。また、式（2）で表される化合物と単糖類を結合させ、次いで結合した単糖類に更に単糖又はオリゴ糖を順次結合させてもよい。

【0013】本発明に係る式（1）で表される糖鎖中間体において、3位の水酸基の保護基であるモノクロロアセチル基の脱離は、アルカリ条件下、チオウレア、フェニレンジアミン、システアミン、0-フェニレンジアミンなどで行うことができる。また、ジクロロアセチル基の脱離は弱アルカリ条件下で行うことができ、更にトリ

クロロアセチル基の脱離はアセテート化合物又はフォルメート化合物の存在下、アルカリ条件下で行うことができる。これらの脱離条件は、保護基としてのアセチル基、ベンゾイル基などの脱離条件とは異なっているので、このような保護基が共存していても3位の水酸基の保護基のみを選択的に脱離させて、水酸基に戻すことができる。一方、4位及び6位の水酸基の保護基であるベンジリデン基は、例えば、パラジウム-炭素触媒の存在下での接触還元、酸加水分解により脱離させることができる。また、2位の水酸基の保護基は慣用の保護基であり、保護基の種類に応じて、常法に準じて脱離させることができる。

【0014】

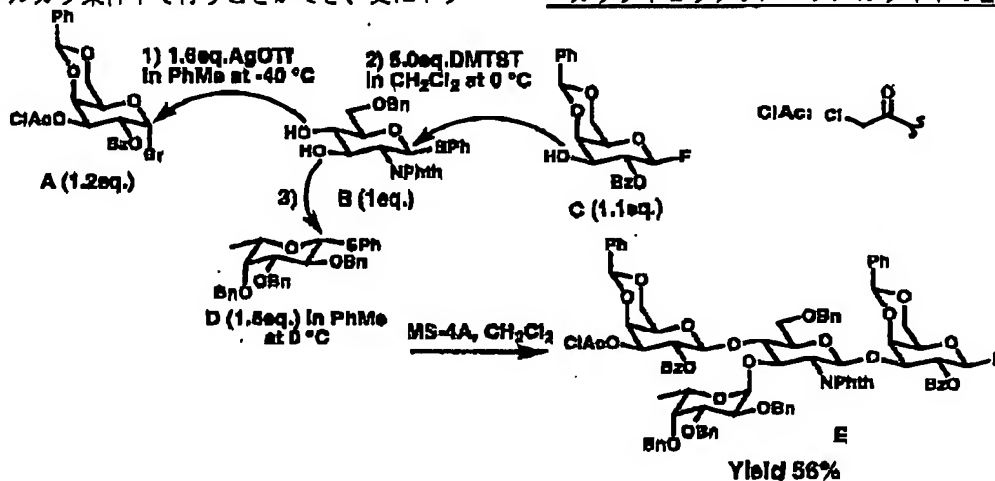
【発明の効果】上述のように、本発明の糖鎖中間体においては、脱保護基条件を調整することにより、意図する次の反応に合わせて、2位の水酸基の保護基、3位の水酸基の保護基、並びに4位及び6位の水酸基の保護基を選択的に脱離させることができ、しかもその脱保護基反応は他の水酸基の保護基に影響を及ぼさないという利点を有する。従って、本発明の糖鎖中間体は、生理活性糖鎖などを合成する際の中間体として極めて有用である。

【0015】

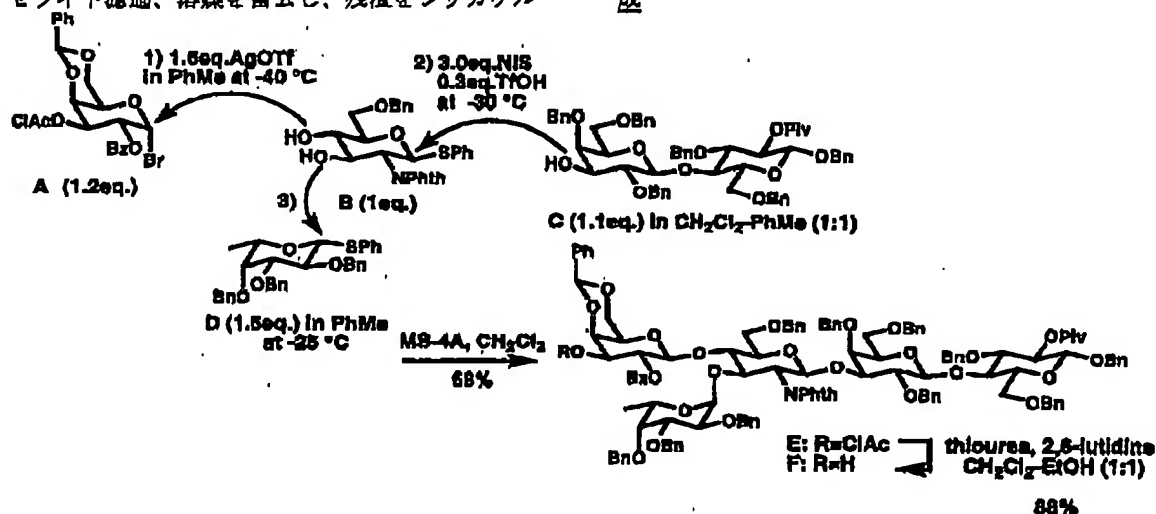
【実施例】以下、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0016】実施例1

2-O-ベンゾイル-0- [0- (2-O-ベンゾイル-4, 6-O- (S) -ベンジリデン-3-O-クロロアセチル- β -D-ガラクトピラノシル) - (1 \rightarrow 4) -6-O-ベンジル-0- (2, 3, 4-トリ-O-ベンジル- α -L-フコピラノシル) - (1 \rightarrow 3) -2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシル) - (1 \rightarrow 3) -4, 6-O- (S) -ベンジリデン- β -D-ガラクトピラノシル フルオリドの合成



トルエン共沸した化合物A (136.6 mg, 0.255 mmol)、化合物B (104.8 mg, 0.213 mmol)を乾燥塩化メチレン (2 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、モレキュラシーブス 4 Åに加え、室温で15分間攪拌する。反応溶液を-40℃に冷却し、系中にトリフルオロメタンスルホン酸銀 (88.6 mg, 0.345 mmol)の乾燥トルエン溶液 (2 mL)をカニュラで加え、15分間攪拌する。続いて、再結晶済みの化合物C (84.2 mg, 0.225 mmol)と1.5Nジメチル (メチルチオ) スルホニウムトリフレート乾燥塩化メチレン溶液 (0.71 mL, 1.07 mmol)を0℃で順次加え、2時間攪拌する。最後に、トルエン共沸した化合物D (168.4 mg, 0.320 mmol)の乾燥トルエン溶液 (2.7 mL)を0℃で加えて30分間攪拌した後、トリエチルアミン (0.4 mL)を加えて中和し、セライト濾過、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル



トルエン共沸した化合物A (280.2 mg, 0.547 mmol)、化合物B (225.3 mg, 0.459 mmol)を乾燥塩化メチレン (4.8 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、モレキュラシーブス 4 Åに加え、室温で15分間攪拌する。反応溶液を-40℃に冷却し、系中にトリフルオロメタンスルホン酸銀 (190 mg, 0.739 mmol)の乾燥トルエン溶液 (4.8 mL)をカニュラで加え、15分間攪拌する。続いて、トルエン共沸した化合物C (478.8 mg, 0.486 mmol)の乾燥塩化メチレン-トルエン混合溶液 (1:1, 4.8 mL)とN-ヨードコハク酸イミド (520 mg, 2.31 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (10 μL, 0.113 mmol)を-30℃で順次加え、15分間攪拌する。最後に、トルエン共沸した化合物D (362.2 mg, 0.689 mmol)の乾燥トルエン溶液 (7.0 mL)を-25℃で加えて15分間攪拌した後、トリエチルアミン (0.24 mL)を加えて中和し、セライト濾過を行う。濾液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥する。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト、続くHPLCによる精製を行って目的化合物E (691.6 mg, 0.313 mmol)を収率68%で得

た。カラムクロマト、続くHPLCによる精製を行って目的化合物E (191.4 mg, 0.119 mmol)を収率58%で得た。

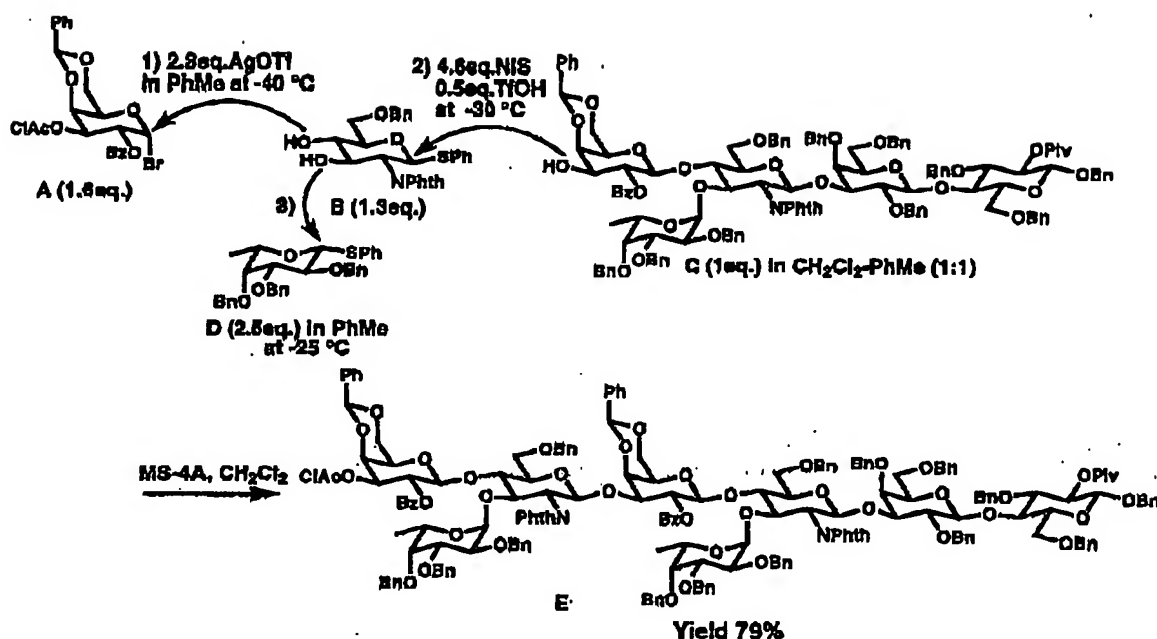
【0017】実施例2

ベンジル 0-[0-[0-(2-0-ベンゾイル-4, 6-0-(S)-ベンジリデン-3-0-クロロアセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-6-0-ベンジリデン-0-(2, 3, 4-トリ-0-ベンジル-α-L-フコピラノシル)-(1→3)-2-デオキシ-2-フタルイミド-β-D-グルコピラノシル)-(1→3)-2, 4, 6-トリ-0-ベンジル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-3, 6-ジ-0-ベンジル-2-0-ビバロイル-β-D-グルコピラノシドの合成

た。上記で得られた化合物Eを、塩化メチレン-エタノール混合溶媒 (1:1) 中、チオウレア及び2, 6-オールチジンの存在下に保護基の脱離反応に付し、化合物Fを収率88%で得た。

【0018】実施例3

ベンジル 0-[0-[0-[2-0-ベンゾイル-0-[0-(2-0-ベンゾイル-4, 6-0-(S)-ベンジリデン-3-0-クロロアセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-6-0-ベンジリデン-0-(2, 3, 4-トリ-0-ベンジル-α-L-フコピラノシル)-(1→3)-2-デオキシ-2-フタルイミド-β-D-グルコピラノシル)-(1→3)-4, 6-0-(S)-ベンジリデン-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-6-0-ベンジル-0-(2, 3, 4-トリ-0-ベンジル-α-L-フコピラノシル)-(1→3)-2-デオキシ-2-フタルイミド-β-D-グルコピラノシル)-(1→3)-2, 4, 6-トリ-0-ベンジル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-3, 6-ジ-0-ベンジル-2-0-ビバロイル-β-D-グルコピラノシドの合成



トルエン共沸した化合物A (19.9 mg, 0.0389 mmol)、化合物B (14.9 mg, 0.0303 mmol)を乾燥塩化メチレン (0.4 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、モレキュラシープス 4 Aに加え、室温で15分間攪拌する。反応溶液を-40℃に冷却し、系中にトリフルオロメタンスルホン酸銀(15.2 mg, 0.0592 mmol)の乾燥トルエン溶液(0.4 mL)をカニュラで加え、15分間攪拌する。続いて、トルエン共沸した化合物C (51.6 mg, 0.0242 mmol)の乾燥塩化メチレン-トルエン混合溶液(1:1, 0.4 mL)とN-ヨードコハク酸イミド(46.3 mg, 0.208 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸(1 μL, 0.0113 mmol)を-30℃で順次加え、15分間攪拌する。最後に、トルエン共沸した化合物D (73.4 mg, 0.140 mmol)の乾燥トルエン溶液(0.6 mL)を-25℃で加えて15分間攪拌した後、トリエチルアミン (18 μL)を加えて中和し、セライト濾過を行う。濾液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥する。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト、続くHPLCによる精製を

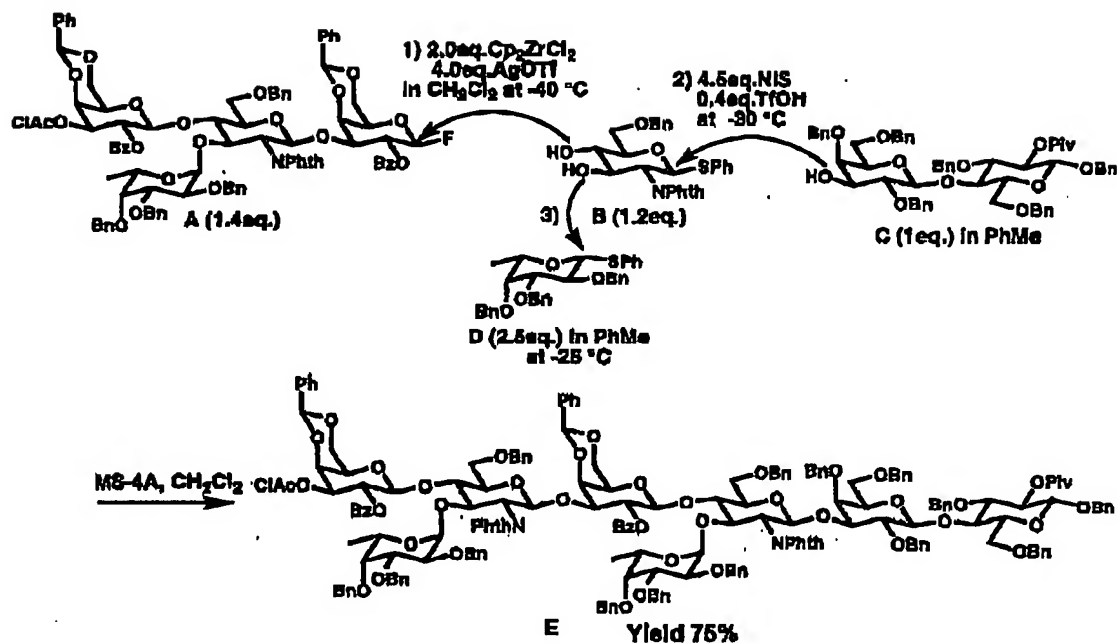
行って目的化合物E (64.0 mg, 0.0190 mmol)を収率79%で得た。

【0019】実施例4

ベンジル 0- [0- [0- [2-0-ベンゾイル-0- [0- (2-0-ベンゾイル-4, 6-0- (S) -ベンジリデン-3-0-クロロアセチル-β-D-ガラクトピラノシル) - (1→4) -6-0-ベンジル-0- (2, 3, 4-トリ-0-ベンジル-α-L-フコピラノシル) - (1→3) -2-デオキシ-2-フタルイミド-β-D-グルコピラノシル] - (1→3) -4, 6-0- (S) -ベンジリデン-β-D-ガラクトピラノシル] - (1→4) -6-0-ベンジル-0- (2, 3, 4-トリ-0-ベンジル-α-L-フコピラノシル) - (1→3) -2-デオキシ-2-フタルイミド-β-D-グルコピラノシル] - (1→3) -2, 4, 6-トリ-0-ベンジル-β-D-ガラクトピラノシル] - (1→4) -3, 6-ジ-0-ベンジル-2-0-ビバロイル-β-D-グルコピラノシドの合成

11

12



アルゴン雰囲気下、二塩化ジルコニウム (15.4 mg, 0.0527 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸銀 (30.0 mg, 0.117 mmol)、乾燥塩化メチレン (0.2 mL) をモレキュラシーブス 4 A に加え、室温で 15 分間攪拌する。反応溶液を -40°C に冷却し、系中にトルエン共沸した化合物 A (58.1 mg, 0.0362 mmol)、化合物 B (15.9 mg, 0.0324 mmol) の乾燥塩化メチレン溶液 (0.4 mL) をカニュラで加え、30 分間攪拌する。続いて、トルエン共沸した化合物 C (25.7 mg, 0.0261 mmol) の乾燥トルエン溶液 (0.6 mL) と *N*-ヨードコハク酸イミド (26.2 mg, 0.116 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (1 μL , 0.0113 mmol)

1) を -30°C で順次加え、15 分間攪拌する。最後に、トルエン共沸した化合物 D (35.0 mg, 0.0665 mmol) の乾燥トルエン溶液 (0.6 mL) を -25°C で加えて 15 分間攪拌した後、トリエチルアミン (30 μL) を加えて中和し、セライト濾過を行う。濾液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥する。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト、続く HPLC による精製を行って目的化合物 E (85.6 mg, 0.0190 mmol) を収率 75% で得た。